

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-99323

⑤ Int.Cl.⁴

A 61 K 31/045

識別記号

ADN
ABN
ABU
ABX
ACN
ADP

庁内整理番号

7330-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C

④ 公開 昭和62年(1987)5月8日

// C 07 C 31/02
C 07 J 9/00
(A 61 K 31/045
31:575)

7252-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑥ 発明の名称 高脂血症剤

⑦ 特 願 昭60-237705

⑧ 出 願 昭60(1985)10月25日

⑨ 発 明 者 萩 原 義 秀 宝塚市山本平井山荘4-14
 ⑩ 発 明 者 大 竹 英 俊 宗像市吉留1747, 1
 ⑪ 発 明 者 久 保 田 和 彦 柏市新富町1-14-14
 ⑫ 出 願 人 萩 原 義 秀 宝塚市山本平井山荘4-14
 ⑬ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

高脂血症剤

2. 特許請求の範囲

1. ヘキサコサノールを有効成分として含有することを特徴とする高脂血症剤。

2. ヘキサコサノール及びβ-シトステロールを有効成分として含有することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の高脂血症剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、たとえば動脈硬化症、糖尿病、高血圧症、心臓病、肥満症、その他の脂質代謝障害が関与する成人病のような高脂血症の予防、処置などに有用な高脂血症剤に関し、更に詳しくは、ヘキサコサノール(hexacosanol)を有効成分として含有することを特徴とする高脂血症剤に関する。

ヘキサコサノールはセリルアルコール(ceryl alcohol)とも呼ばれる天然に存在するC₂₆の公知脂肪族高級アルコールであつて、市場で入手でき、又、たとえばカルナウバロウ、コチニールロウ、

蜜ロウ、羊毛ロウ、胚芽、ハトムギ、リンゴの皮、ソバガラ、植物の緑葉などの中にたとえば脂肪酸とエステル結合をつくつて存在することも知られている。

近年、高脂血症の予防、処置に有用な薬剤についての関心が高まっており、コレステロールの低下好ましくは総コレステロールを低下させ且つコレステロール中のLDLコレステロールを低下もしくは増加を抑制する高脂血症剤を提供しようとする数多くの提案が知られている。しかしながら、その多くは、高脂血症処置の基本となる食事療法ではコントロールし難い症状になつてから使用されるタイプの薬剤であつて、種々の副作用を伴い、例えば肝障害を持つ患者や妊婦などには投与不適であつたり、長期投与し難い薬剤であつたりするトラブルであり、そのような不都合ないしトラブルのない高脂血症剤の開発が望まれている。

このような要望にこたえようとするタイプの高脂血症剤として、食事療法のように外因性コレステロールをコントロールする作用を示し且つ重大

な副作用を伴わない高脂血症剤の開発が試みられ、大豆抽不ケン化物たとえばソイステロールのような実用に供されている剤もあるが、なお胃腸障害の点でトラブルがあるのが実情である。たとえば、ソイステロールは植物ステロール40～50%、天然トコフェロール18～22%、その他リノール酸などの高級不飽和脂肪酸を含有する混合物であるが、胃腸障害たとえば食欲不振、下痢、軟便、便秘、腹痛、嘔気、悪心などを伴いやすい難点や過敏症、発疹、痒み等感などがあらわれる場合のある不利益を有することが知られている。又、植物ステロールに属する β -シトステロールにもコレステロール低下作用が有ることが知られているが、実用に供されるには至っていない。

本発明者等は、副作用のトラブルがなく安全且つ長期投与可能で、しかも実用性あるコレステロール低下作用を発揮する高脂血症剤を提供すべく研究を行ってきた。

その結果、従来、抗脂血症作用を有することの全く知られていない高級脂肪族アルコールに属す

あるヘキサコサノールを有効成分として含有することを特徴とする高脂血症剤が提供される。利用するヘキサコサノールは市場で入手でき本発明で利用できるが、天然物から抽出分離されたものでも合成品であつても差支えない。普通 n -ヘキサコサノール $[\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{21}\text{CH}_2\text{OH}]$ が利用されるが、炭素数の近接した他の脂肪族高級アルコールを含有していても差支えない。

本発明の高脂血症剤は、コレステロールの低下もしくは増加抑制作用を示し、脂質代謝障害が関与する各種症状の予防、治療などの処置に有用である。このような症状の例としては、例えば下記の如き症状を例示することができる。高血圧症、動脈硬化症、閉塞性動脈硬化症に伴う末梢循環障害、脳動脈硬化症、脳卒中、脳梗塞、心筋梗塞、血栓症など。本発明の高脂血症剤は、経口投与可能な任意の剤形であることができる。経口投与形態の剤の調剤手法それ自体はよく知られており、本発明剤の調剤に利用できる。このような経口投与剤の例としては、例えば、散剤、細粒剤、顆粒

るヘキサコサノールが、全く意外なことに、血中コレステロール及び肝コレステロールに対して優れたコレステロール低下作用を示すことを発見した。

更に、該ヘキサコサノールはLD₅₀(ラット、経口)が10g/kg以上という実質的に無毒性といえる極めて低毒性の化合物であつて、副作用のトラブルが全く認められず、長期投与可能で且つ優れたコレステロール低下作用のみを実質的に示すユニークな化合物であることがわかつた。さらに又、該化合物は入手容易な化合物である点でも有利に利用できる利益があり、また飲食物、嗜好品に配合してダイエット食品類の形で利用することができる利益もあることがわかつた。

従って、本発明の目的は安全且つ効果的な新しいタイプの高脂血症剤を提供するにある。

本発明の上記目的及び更に多くの他の目的ならびに利点は以下の記載から一層明らかとなるであろう。

本発明によれば、公知脂肪族高級アルコールで

剤、錠剤、トローチ剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤などを例示できる。更に、本発明有効成分は各種の飲食品類(嗜好品類を包含する)に配合したダイエット食品類の形態で利用することもできる。本発明高脂血症剤の調剤に際しては、それ自体公知の担体乃至希釈剤を利用することができる。このような調剤成分の例としては、下記の如き液状もしくは固体状の調剤成分を利用することができる。例えばチアミン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、シアノコバラミン、アスコルビン酸、ピオチン、パントテン酸カルシウム、ナイアシン、塩化コリン、アスコルビン酸、カロチン、ビタミンA、ビタミンD₂、ビタミンE、リノール油、アミノ酸、無機塩、レシチンの如き栄養剤、安息香酸、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウムの如き保存料、アラビアゴム、トラガント、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、性質無

水ケイ酸、乳糖、デンプン、ブドウ糖、シヨ糖、ハチミツ、マンニツト、ソルビトール、ポリソルベート80、シヨ糖脂肪族エステルのように添加剤があげられる。

本発明の高脂血症剤は、上述のように経口投与するのが普通であり、その投与量は症状の種類や程度などによつても適宜に選択変更できるが、有効成分の量で表わして、例えば、約5mg/kg/day～約50mg/kg/day好ましくは約10～約30mg/kg/dayの投与量を例示できる。更に、本発明有効成分はLD₅₀(ラット、経口)が10g/kg以上であつて、実質的に無毒性といえる極めて低毒性の化合物であつて、胃腸障害のような副作用も認められておらず、安定性の高い剤として有用である。

本発明の高脂血症剤はコレステロール低下作用を示す他の抗高脂血症成分と併用して投与することができるし、或いは又、このような他の抗高脂血症成分との複合剤の形態で併用投与することもできる。子のような他成分の例として、コレステ

ロール低下作用のあることの知られている植物ステロールに属するβ-シトステロールを例示することができ、相乗的効果を発揮する場合がある。併用できる他の公知成分の例としては、β-シトステロールのほかに例えば、ステイグマステロール、トコフェロール、ピリドキシン、ニコチン酸アミド、カンベステロールなどを例示することができる。

以下、本発明有用成分のコレステロール低下作用及び毒性についてテスト及び結果を示す。

[1] コレステロール抑制テスト。

ウィスター系雄性ラット(4週令)を、通常の飼育飼料で1週間飼育したのち、体重100g前後のラットを選別して供試動物とする。コントロール群及び薬剤投与群のいずれも1群6匹を、コントロール群には下掲表1に示したHCD飼料のみを与え、薬剤投与群にはHCD飼料に薬剤を添加して与え、ある一定間隔毎に、血清コレステロールもしくは肝コレステロールを検定した。

血清コレステロールの検定:-

ラットを無麻酔下背位に固定し、金武らの方法[金武朝香、日細菌、37、943(1982)]に従つて、頸静脈より約0.6mlずつ採血し、採血した試料を凝固後、遠心分離(3,000r.p.m.、15分)して血清を分取しこれを血清試料とした。この血清試料について、和光純薬製臨床検査用キットを用いて血清コレステロールを検定した。肝コレステロールの検定:-

HCD飼料又は薬剤添加HCD飼料で飼育して6日目に肝臓を摘出し、その1gを精秤して試料とし、この試料に20倍量のエタノールを加えてホモジナイズした後、Abellらの方法[L. L. Abell, B. B. Levy, B. B. Brodie, F. E. Kendall; J. Biol. Chem., 195, 357(1952)]に準じて、総コレステロール量を和光純薬製臨床検査キットを用いて測定した。

表1(HCD試料の組成)

コレステロール	1重量%
コール酸	1 "
カゼイン	25 "

シヨ糖	50 "
硬化脂肪	10 "
セルロース	5 "
ビタミン、ミネラル類	4 "
乾燥魚粉	4 "

コントロール群(一群6匹)には、上掲表1のHCD飼料のみを与え、薬剤投与群(一群6匹)には下掲表2に示した薬剤を上掲表1のHCD飼料100重量部に対して1重量部添加した飼料を与えた。3日目毎に前記血清コレステロールの検定に従つて、血清コレステロールを測定した結果は下掲表2に示したとおりであつた。また、飼育6日目における肝コレステロールを前記肝コレステロールの検定に従つて測定した。コントロールならびに試料添加群において肝臓重量(約7.5g)に差異は認められなかった。結果は下掲表3に示したとおりであつた。

表2 血清コレステロール

飼育日数 実験飼料	0日	3日	6日	9日
	mg/dl	mg/dl 抑制率(%)	mg/dl 抑制率(%)	mg/dl 抑制率(%)
コントロール (HCD飼料のみ)	118.7±6.2	284.8±17.1	617.4±27.2	942.8±45.7
実施例1 (HCD飼料+ヘキサコサノール)	110.4±5.9	253.6±14.5 (10.9)	447.8±24.7 (27.5)	639.5±32.6 (32.2)
実施例2 (HCD飼料+ヘキサコサノール+β-シトステロール)	102.8±7.6	223.0±15.3 (21.7)	426.5±28.4 (32.34)	621.3±38.5 (34.1)
比較 (HCD飼料+ソイステロール)	113.2±5.7	246.4±18.8 (13.5)	561.3±25.0 (9.1)	772.4±43.6 (18.1)

有意差 $P < 0.005$

表3 肝コレステロール(飼育日数6日)

総コレステロール(mg/肝g)

実験試料	mg/g
コントロール (HCD飼料のみ)	23.7±0.3
実施例1 (HCD飼料+ヘキサコシルアルコール)	20.4±0.4
実施例2 (HCD飼料+ヘキサコシルアルコール+β-シトステロール)	19.6±0.2
比較 (HCD飼料+β-シトステロール)	21.8±0.3

有意差 $P < 0.05$

〔Ⅱ〕 急性毒性テスト。

LD₅₀(ラット、経口)テストの結果は、10g/kg以上で実質的に無毒性であった。

以下に、調剤例の数例を示す。

調剤例1(顆粒剤)

(1日量4.5g中)

ヘキサコサノール	1200mg
β-シトステロール	600mg
乳糖	1300mg
バレイシヨデンプン	1150mg
ヒドロキシプロピルセルロース	250mg
	4500mg

上記を、日本薬局方、顆粒剤の製法より製して、経口投与剤(顆粒剤)を得た。

調剤例2(錠剤)

(1日量6錠、1800mg中)

ヘキサコサノール	1200mg
乳糖	180mg
バレイシヨデンプン	120mg
カルボキシメチルセルロース	170mg
カルシウム	
ヒドロキシプロピルセルロース	100mg
ステアリン酸マグネシウム	30mg
	1800mg

上記を、日本薬局方、錠剤の製法に準じて錠剤と

した。

上記を日本薬局方、軟カプセル剤の製法に準じて軟カプセル剤とした。

調剤例3(乳剤)

(100ml中、1日10ml服用)

ヘキサコサノール	10g
シヨ糖脂肪酸エステル	1g
ポリソルベート80	1g
50%ソルビトール	50ml
精製水	<u>適量</u>
	100ml

特許出願人 萩 原 義 秀

代理人 井理士 小田島 平 吉

外1名



上記を日本薬局方、乳剤の製法に準じて乳剤とした。

調剤例4(軟カプセル剤)

(1日量6カプセル、1800mg中)

ヘキサコサノール	900mg
リノール油	350mg
小麦胚芽油	300mg
大豆レシチン	60mg
酢酸トコフェロール	60mg
分散剤	<u>少量</u>
	1800mg

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **62-099323**

(43)Date of publication of application : **08.05.1987**

(51)Int. Cl. **A61K 31/045**
A61K 31/045
A61K 31/045
A61K 31/045
A61K 31/045
A61K 31/045
A61K 31/045
// C07C 31/02
C07J 9/00
(A61K 31/045
A61K 31:575)

(21)Application number : **60-237705**

(71)Applicant : **HAGIWARA YOSHIHIDE**

(22)Date of filing : **25.10.1985**

(72)Inventor : **HAGIWARA YOSHIHIDE**
OTAKE HIDETOSHI
KUBOTA KAZUHIKO

(54) AGENT FOR HYPERLIPEMIA

(57)Abstract:

PURPOSE: An agent for hyperlipemia useful for various diseases caused by lipid metabolism disorder, having no toxicity, capable of being administered for a long period, showing improved cholesterol lowering action, containing hexacosanol of a higher fatty alcohol as an active ingredient.

CONSTITUTION: An agent for hyperlipemia containing hexacosanol as an active ingredient. Hexacosanol shows improved cholesterol lower action on serum cholesterol, liver cholesterol and no side effect such as gastrointestinal disorder, etc. Addition of another anti-lepemia component such as β -sitosterol may show synergistic effects. This agent is useful for preventing and remedying diseases related to lipid metabolism disorder such as hypertension, arteriosclerosis, cerebral infarct, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office